

## Surfactante pulmonar

Dra. Claudia Sánchez Ramírez  
Dr. Jorge Torres Torretti

### Resumen

La terapia con surfactante ha constituido un importante avance en el manejo de recién nacidos prematuros con EMH. Tanto surfactantes naturales como sintéticos llevan a la mejoría clínica y disminución de la mortalidad. El uso profiláctico, después de la estabilización inicial del recién nacido, tiene beneficios sobre la terapia de rescate una vez establecida la EMH. En prematuros que no han sido tratados en forma profiláctica, la administración de rescate precoz (antes de las 2 horas) tiene beneficios sobre la terapia tardía. Los efectos adversos de esta terapia son infrecuentes y usualmente no serios. Futuras investigaciones demostrarán la utilidad de los nuevos surfactantes y la optimización del tratamiento junto con otras intervenciones respiratorias.

**Palabras claves:** Surfactante, enfermedad membrana hialina, faltan, pedirlos. ¡!!

La terapia con surfactante exógeno es ampliamente usada en el manejo de la Enfermedad de Membrana Hialina (EMH) en recién nacidos prematuros que requieren asistencia ventilatoria. El desarrollo de esta terapia ha constituido un significativo e histórico avance en el cuidado intensivo neonatal (1). Se ha estudiado su uso beneficioso en otras patologías respiratorias del recién nacido, como en el Síndrome Aspirativo Meconial, Hemorragia Pulmonar y Bronconeumonía.

### Función, composición y metabolismo del surfactante

El surfactante reduce en forma significativa la tensión superficial dentro del alvéolo pulmonar, previniendo el colapso durante la espiración (2).

Consiste en un 80% de fosfolípidos, 8% de lípidos neutrales y 12% de proteínas. La clase predominante de fosfolípidos es la dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC) además de fosfatidilcolina insaturada, fosfatidilglicerol y

fosfatidilinositol. De todos éstos, la DPPC, por sí sola, tiene las propiedades de reducir la tensión superficial alveolar, pero requiere de las proteínas de surfactante y otros lípidos para facilitar su adsorción en la interfase aire-líquido.

Las apoproteínas de surfactante son cuatro :SP-A, SP-B, SP-C y SP-D. SP-A y SP-D son hidrofílicas y SP-B y SP-C son hidrofóbicas. SP-A y SP-D juegan un rol en la defensa contra patógenos inhalados y SP-A además tendría una función regulatoria en la formación de la monocapa que reduce la tensión de superficie. Las proteínas hidrofóbicas son necesarias para mejorar la extensión de los fosfolípidos en los espacios aéreos. SP-B promueve la adsorción de los fosfolípidos e induce la inserción de ellos dentro de la monocapa. SP-C estimula la inserción de los fosfolípidos y puede incrementar la resistencia del surfactante a la inhibición por proteínas séricas y líquido pulmonar.

El surfactante es producido en los neumocitos tipo II del alvéolo. Es ensamblado y almacenado en los cuerpos lamelares y éstos son transportados por exocitosis a la capa líquida del alvéolo y forma la estructura llamada mielina tubular, que es la principal fuente de la monocapa, que permite que los grupos acil-grasos hidrofóbicos de los fosfolípidos se extiendan hacia el aire mientras que las cabezas polares hidrofílicas lo hagan hacia el agua. Esta monocapa de surfactante disminuye la tensión superficial en la interfaz aire-líquido reemplazando el agua en la superficie. Los fosfolípidos desde la monocapa pueden reentrar al neumocito tipo II por endocitosis y formar cuerpos multivesiculares, los que son reciclados por la incorporación rápida a los cuerpos lamelares o degradados en los lisosomas.

### Tipos de surfactante

#### Surfactantes naturales

Los surfactantes naturales disponibles son obtenidos de pulmones de bovino o cerdo. Beractant (Survanta) y Surfactant TA (Surfacten) tienen lípidos extraídos de pulmón de bovino junto

con DPPC, tripalmitoilglicerol y ácido palmítico. Calfactant (Infasurf), SF-RI1 (Alveofact) y BLES provienen de lavado de pulmón de bovino sometido a extracción con cloroformo-metanol. Poractant (Curosurf) tiene pulmón de cerdo que ha sido sometido a extracción con cloroformo-metanol y purificado en una cromatografía de gel líquido. Éste está compuesto por 99% de lípidos polares (fosfolípidos) y 1% de proteínas hidrofóbicas de bajo peso molecular (SP-B y SP-C). Todos los surfactantes naturales contienen SP-B y SP-C, pero los extractos de pulmón molidos (Survanta y Curosurf) contienen menos de 10% de la SP-B encontrada en los extractos de lavado de pulmón. Ninguno de los preparados comerciales contiene SP-A (3).

### Surfactantes artificiales

Los productos sintéticos disponibles tienen una mezcla de fosfolípidos tenso-activos. Colfosceril palmitato (Exosurf) contiene 85% de DPPC, 9% de hexadecanol y 6% de tiloxapol. ALEC (Pneumactant) tiene una mezcla de 7:3 de DPPC y fosfatidilglicerol. El principal agente tenso-activo en los surfactantes artificiales es DPPC. Los otros componentes facilitan la adsorción de superficie. Actualmente se encuentran en curso estudios clínicos con dos nuevos surfactantes artificiales, Surfaxin y Venticute.

### Efectos agudos pulmonares y cardiacos de la terapia con surfactante

#### Efectos pulmonares inmediatos

En modelos animales de EMH la administración de surfactante exógeno ha mostrado una mejoría en la función pulmonar (4) y en la expansión alveolar (5). Estudios en neonatos humanos también han mostrado que la administración de surfactante exógeno lleva a una rápida mejoría en la oxigenación y disminución en el grado de soporte ventilatorio (6). Estos rápidos cambios son acompañados por un aumento en la Capacidad Residual Funcional (CRF) seguido por un incremento más lento y variable en la distensibilidad pulmonar (7). Se ha descrito una disminución en los **shunt cortocircuitos** ventilación-perfusión pulmonares (8).

#### Efectos inmediatos en la circulación pulmonar

Se ha reportado una disminución en la presión de la arteria pulmonar y aumento del flujo de la arteria pulmonar (9), al igual que un aumento

en la velocidad de flujo ductal desde el circuito sistémico al pulmonar (10). Se desconoce si estos cambios en la circulación pulmonar están relacionados con las prácticas ventilatorias, el estado gasométrico o el surfactante en sí (11).

### Cambios radiológicos

El tratamiento con surfactante exógeno determina mejoría radiológica de los signos de EMH. Este **aclaramiento** de los pulmones puede ser uniforme, en parches o asimétrico (12).

### Estudios clínicos con surfactante

#### Terapia con surfactante comparada con placebo o no tratamiento

Las revisiones sistemáticas de estos estudios concluyen que el uso de surfactante como profiláctico o como terapéutico (natural o sintético) comparado con placebo o nada disminuye el riesgo de neumotórax (reducción relativa de 30 a 65%) y disminuye la mortalidad neonatal hasta en un 40% (13-15). No hay efectos significativos en displasia broncopulmonar (DBP), ductus arterioso persistente (DAP) o hemorragia intraventricular (HIV).

#### Comparación de surfactantes naturales y sintéticos

Once estudios randomizados han comparado los efectos de surfactantes naturales y sintéticos en la prevención o tratamiento de la EMH, incluyendo más de 4500 recién nacidos (16-26). El tratamiento con surfactante natural determina una disminución de la incidencia de neumotórax (RR 0.63 [0.52, 0.76]) y disminución de la mortalidad (RR 0.87 [0.75, 0.99]). No hay diferencias significativas en DBP, HIV, sepsis o DAP (27). Los surfactantes naturales actúan más rápido, lo cual lleva a que los parámetros ventilatorios y la FiO<sub>2</sub> sean disminuidos más rápidamente (28). En estudios experimentales se ha atribuido estos efectos a la presencia en los surfactantes naturales de SP-B y SP-C (29).

#### Comparación de diferentes surfactantes naturales

No existe evidencia que establezca la superioridad de uno sobre otro (30-31).

#### Administración profiláctica comparada con rescate

En estudios experimentales se ha visto que la administración profiláctica de surfactante es más

uniforme y conlleva menos injuria pulmonar (32). Ocho estudios randomizados compararon los efectos de surfactante natural de manera profiláctica (antes de los 15 minutos de vida) o de rescate (entre 1.5 y 7.4 horas de vida) (33-40). La administración profiláctica de surfactante disminuye el riesgo de neumotórax (RR 0.62 [0.42, 0.89]), el riesgo de enfisema pulmonar intersticial (EPI) (RR 0.54 [0.36, 0.82]), el riesgo de mortalidad neonatal (RR 0.61 [0.48, 0.77]) y existe una tendencia a disminuir el riesgo de HIV (RR 0.92 [0.82, 1.03]). Estos efectos se hacen más significativos en menores de 30 semanas de edad gestacional, tanto en mortalidad neonatal como el riesgo combinado de DBP o muerte (RR 0.87 [0.77, 0.97]) (41). No existen estudios que hayan comparado la administración profiláctica con la administración selectiva tan precoz como entre los 30 y 60 minutos de vida, con lo que se evitaría el tratamiento e intubación de recién nacidos que no lo necesiten.

### Administración profiláctica preventilatoria comparada con la postventilatoria

Los estudios iniciales usaron surfactante inmediatamente después de intubar al recién nacido, incluso antes de la primera respiración, con lo cual se retrasaban las maniobras de reanimación y la comprobación de la ubicación del tubo endotraqueal. Un estudio randomizado demostró que la administración una vez reanimado el recién nacido era tan efectiva o mejor que la inicial (42).

### Tratamiento precoz o tardío de la EMH

Cuatro estudios randomizados, incluyendo el estudio OSIRIS (el más grande realizado en recién nacidos), evaluaron la administración precoz (dentro de las dos primeras horas de vida) (43-46). Dos usaron surfactante natural y dos artificial. El tratamiento precoz resultó en una disminución del riesgo de neumotórax (RR 0.70 [0.59, 0.82]), del riesgo de EPI (RR 0.63 [0.43, 0.93]), de DBP a las 36 semanas de edad gestacional corregida (RR 0.70 [0.55, 0.88]) y una disminución del riesgo de mortalidad neonatal (RR 0.87 [0.77, 0.99]) (47). Por consiguiente si un recién nacido prematuro no ha recibido surfactante profiláctico, la primera dosis de surfactante debe ser dada lo más precozmente posible.

### Administración repetida de surfactante

Los estudios iniciales utilizaron una dosis de surfactante, pero se sabe que el surfactante se metaboliza rápidamente y puede inactivarse con

facilidad. Un meta-análisis, que evaluó esta interrogante, incluyó 2 ensayos clínicos controlados (48). En ambos los recién nacidos recibieron hasta 2 o 3 dosis de surfactante si presentaban un deterioro respiratorio o se mantenían con necesidad de oxígeno y ventilación mecánica. El uso de múltiples dosis se asoció a una disminución del riesgo de neumotórax (RR 0.51 [0.30, 0.88]) y una tendencia a disminuir la mortalidad (RR 0.63 [0.39, 1.02]). No hubo diferencias significativas en **otras salidas de interés** ni tampoco complicaciones con las múltiples dosis. En el estudio OSIRIS se comprobó que un esquema de 2 dosis comparado con uno de hasta 4 dosis no incide en mejores resultados.

### Criterios para repetir dosis de surfactante

El uso de un umbral más alto para volver a tratar parece ser tan efectivo como un umbral más bajo y puede llevar a disminuir los costos del tratamiento. En dos estudios se encontraron efectos beneficiosos a corto plazo, como el requerimiento de FiO<sub>2</sub> y soporte ventilatorio, con criterios más bajos de **re-tratamiento** (49-50). Basado en la evidencia disponible parece apropiado usar como criterio la persistencia o el deterioro de los signos de EMH.

### Métodos de administración de surfactante

La evidencia disponible sugiere que la administración de surfactante usando un tubo endotraqueal de doble lumen o vía catéter pasado a través de una válvula conectada al ventilador mecánico parece ser tan efectivo y causar menos efectos adversos que los métodos estándar al disminuir los episodios de hipoxia durante la administración de surfactante. **Cuáles son los métodos estándar?**

### Efectos adversos de la terapia con surfactante

Efectos transitorios en la oxigenación pueden ocurrir durante la administración al obstruir la vía aérea en forma aguda, pero no resultan significativos y son fácilmente corregibles (51-52). Los meta-análisis de múltiples estudios no han demostrado un aumento de la HIV con el uso de surfactante (13-15).

Está bien descrito el aumento del riesgo de hemorragia pulmonar, probablemente secundario a los efectos de un DAP hemodinámicamente significativo o efectos citotóxicos directos (53-54).

Con los surfactantes naturales existe un riesgo teórico de generar respuesta inmune contra

proteínas extrañas o la transmisión de agentes infecciosos, tales como priones o virus. Esto se trata de minimizar con las técnicas de elaboración.

### Efectos a largo plazo de la terapia con surfactante

Estos efectos han sido bien estudiados con el uso de surfactantes artificiales y fundamentalmente comparándolos con placebo. No solamente mejoran la sobrevivencia sino que no afecta el desarrollo neurológico (55), no altera las pruebas de función pulmonar (56) ni afectan el crecimiento de los recién nacidos tratados con surfactante (57).

### Terapia con surfactante en otras patologías

Síndrome aspirativo meconial: estudios in-vitro (58) y en animales (59) han mostrado la inactivación del surfactante con el meconio. Estudios randomizados han mostrado la utilidad de la terapia con surfactante natural al disminuir los requerimientos de ECMO en forma significativa, pero sin diferencias en mortalidad (60-62). También está en estudio cuál sería la mejor manera de administración, si en bolo o como lavado bronquio-alveolar.

Síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA): a pesar que no existen estudios randomizados parece razonable usar surfactante en recién nacidos con hallazgos clínico-radiológicos de SDRA (63).

Otras: uso anecdótico se ha reportado en hemorragia pulmonar (64), neumonía neonatal (65) y hernia diafragmática congénita (66), por lo que aun no se puede recomendar su uso rutinario en estas patologías.

### Nuevos surfactantes

Recientemente se terminó un gran estudio randomizado que evaluó la utilidad de un surfactante llamado Surfaxin, compuesto de un péptido ( KL-4 ) con efecto similar a SP-B (resultados preliminares presentados en SPR 2004). Un estudio demostró la seguridad y eficacia de este surfactante en la terapia profiláctica de la EMH en prematuros menores de 32 semanas (67). **Faltan más estudios para recomendar su uso en forma masiva. (Nota del Dr. Díaz)**

### Referencias

1. Schwartz R.M. et al. Effect of surfactant on morbidity, mortality, and resource use in

- newborn infants weighing 500 to 1500 g. N Engl J Med 330: 1476-1480, 1994.
2. Jobe A.H., Ikegami M. Surfactant metabolism . Clin Perinatol 20:683-696, 1993.
3. Kattwinkel J. Surfactant. Evolving issues. Clin Perinatol 25:17-32, 1998.
4. Tooley W.H. et al . Lung function in prematurely delivered rabbits treated with a synthetic surfactant. Am Rev Resp Dis 136: 651-656, 1987.
5. Robertson B. et al. The alveolar lining of the premature newborn rabbit after pharyngeal deposition of surfactant. Lab Invest 31: 54-59, 1974.
6. Collaborative European Multicenter Study Group. Surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: An international randomized clinical trial. Pediatrics 82: 683-691, 1988.
7. Bhutani V.K. et al. Pulmonary mechanics and energetics in preterm infants who had respiratory distress syndrome treated with synthetic surfactant. J Pediatr 120: S18-S24, 1992.
8. Billman D. et al. Exosurf rescue surfactant improves high ventilation-perfusion mismatch in respiratory distress syndrome. Ped Pulmonol 18: 279-283, 1994.
9. Hamdan et al. Changes in pulmonary artery pressure in infants with respiratory distress syndrome following treatment with Exosurf. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 72: F176-F179, 1995.
10. Kaapa P. et al. Pulmonary hemodynamics after synthetic surfactant replacement in neonatal respiratory distress syndrome. J Pediatr 123: 115-119, 1993.
11. Skinner J. The effects of surfactant on haemodynamics in hyaline membrane disease. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 76: F67-F69, 1997.
12. Soll R.F. et al. Radiographic findings associated with surfactant treatment. Am J Perinatol 8: 114-118, 1991.
13. Soll R.F. Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants ( Cochrane Review ). In : The Cochrane Library, Issue 2, 2001.
14. Soll R.F. Prophylactic synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants ( Cochrane Review ). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2001.
15. Soll R.F. Synthetic surfactant for respiratory distress syndrome in preterm infants ( Cochrane

- Review ). In : The Cochrane Library, Issue 2, 2001.
16. Ainsworth S.B. et al. Pumactant and poractant alfa for treatment of respiratory distress syndrome in neonates born at 25-29 weeks gestation : A randomized trial. *Lancet* 355: 1387-1392, 2000.
  17. Alvarado et al. Clinical trial of Survanta versus Exosurf in infants <1500 g with respiratory distress syndrome. *Ped Res* 33: 14A, 1993.
  18. Da Costa D.E. et al. Comparative trial of artificial and natural surfactants in the treatment of respiratory distress syndrome of prematurity : Experiences in a developing country. *Ped Pulmonol* 27: 312-317, 1999.
  19. Horbar J.D. et al. A multicenter randomized trial comparing two surfactants for the treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 123: 757-766, 1993.
  20. Hudak M.L. et al. A multicenter randomized, masked comparison trial of natural versus synthetic surfactant for the treatment of respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 128: 396-406, 1996.
  21. Hudak M.L. et al. A multicenter randomized masked comparison trial of synthetic surfactant versus calf lung surfactant extract in the prevention of neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 100: 39-50, 1997
  22. Kukkonen A.K. et al. Randomized trial comparing natural and synthetic surfactant: Increased infection rate after natural surfactant ? *Acta Paediatr* 89: 556-561, 2000.
  23. Modanlou H.D. et al. Comparative efficacy of Exosurf and Survanta surfactants on early clinical course of respiratory distress syndrome and complications of prematurity. *J Perinatol* 17: 455-460, 1997.
  24. Pearlman S.A. et al. A randomized trial comparing Exosurf versus Survanta in the treatment of neonatal RDS . *Ped Res* 33: 340A, 1993.
  25. Sehgal S.S. et al. Modified bovine surfactant ( Survanta ) versus a protein-free surfactant ( Exosurf ) in the treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants : A pilot study. *J Nat Med Assoc* 86: 46-52, 1994.
  26. Vermont-Oxford Neonatal Network: A multicenter, randomized trial comparing synthetic surfactant with modified bovine surfactant extract in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 97: 1-6, 1996.
  27. Soll R.F. et al. Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome ( Cochrane Review ). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2001.
  28. Choukroun M.L. et al. Pulmonary mechanics in ventilated preterm infants with respiratory distress syndrome after exogenous surfactant administration: A comparison between two surfactant preparations. *Ped Pulmonol* 18: 273-278, 1994.
  29. Hall S.B. et al. Importance of hydrophobic apoproteins as constituents of clinical exogenous surfactants. *Am Rev Respir Dis* 145: 24-30, 1992.
  30. Bloom B.T. et al : Comparison of Infasurf ( Calf Lung Surfactant Extract ) to Survanta ( Beractant ) in the treatment and prevention of respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 100: 31-38, 1997.
  31. Speer C.P. et al. Randomized clinical trial of two treatment regimens of natural surfactant preparations in neonatal respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 72: F8-13, 1995.
  32. Jobe A. et al. Surfactant and pulmonary blood flow distributions following treatment of premature lambs with natural surfactant. *J Clin Invest* 73: 848-856, 1984.
  33. Merritt T.A. et al. Randomized, placebo-controlled trial of human surfactant given at birth versus rescue administration in very low birth weight infants with lung immaturity. *J Pediatr* 118: 581-594, 1991.
  34. Bevilacqua G. et al. Use of surfactant for prophylaxis versus rescue treatment of respiratory distress syndrome : Experience from an Italian-Bulgarian trial. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 68 (Suppl 1): 47-54, 1997.
  35. Bevilacqua G. et al. Prophylaxis of respiratory distress syndrome by treatment with modified porcine surfactant at birth : A multicentre prospective randomized trial. *J Perinat Med* 24: 609-620, 1996.
  36. Dunn M.S. et al. Bovine surfactant replacement therapy in neonates of less than 30 weeks gestation : A randomized controlled trial of prophylaxis versus treatment. *Pediatrics* 87: 377-386, 1991.
  37. Egberts J. et al. Comparison of prophylaxis and rescue treatment with Curosurf in neonates less than 30 weeks gestation : A randomized trial. *Pediatrics* 92: 768-774, 1993.
  38. Kattwinkel J. et al. Prophylactic administration of calf lung surfactant extract is more effective than

- early treatment of respiratory distress syndrome in neonates of 29 through 32 weeks gestation. *Pediatrics* 92: 90-98, 1993.
39. Kendig J.W. et al. A comparison of surfactant as immediate prophylaxis and as rescue therapy in newborn of less than 30 weeks gestation. *N Engl J Med* 324: 865-871, 1991.
40. Walti H. et al. Porcine surfactant replacement therapy in newborn of 25-31 weeks gestation : A randomized, multicentre trial of prophylaxis versus rescue with multiple low doses. The French Collaborative Multicentre Study Group. *Acta Paediatr* 84: 913-921, 1995.
41. Soll R.F. et al. Prophylactic versus selective use of surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2001.
42. Kendig J.W. et al. Comparison of two strategies for surfactant prophylaxis in very premature infants: A multicenter randomized trial. *Pediatrics* 101: 1006-1012, 1998.
43. European Exosurf Study Group: Early or selective surfactant (colfosceril palmitate, Exosurf) for intubated babies at 26 to 29 weeks gestation. A European double-blind trial with sequential analysis. *Online J Curr Clin Trials Doc No 28*: 3886, 1992.
44. Konishi M. et al. A prospective, randomized trial of early versus late administration of a single dose of surfactant-TA. *Early Hum Dev* 29: 275-282, 1992.
45. Gortner L. et al. Early versus late surfactant treatment in preterm infants of 27 to 32 weeks gestational age : A multicenter controlled clinical trial. *Pediatrics* 102: 1153-1160, 1998.
46. The OSIRIS Collaborative Group: Early versus delayed neonatal administration of a synthetic surfactant-The judgment of OSIRIS. (Open study of infants at high risk of or with respiratory insufficiency-the role of surfactant) *Lancet* 340: 1363-1369, 1992.
47. Yost C.C. et al. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome (Cochrane Review. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2001.
48. Soll R.F. Multiple versus single dose natural surfactant extract for severe neonatal respiratory distress syndrome (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2001.
49. Dunn M.S. et al. Bovine surfactant replacement therapy-a comparison of 2 retreatment strategies in premature infants with RDS. *Pediatr Res* 29: 212A, 1991.
50. Kattwinkel J. et al. High-versus low-threshold surfactant retreatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 106: 282-288, 2000.